Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Hofrat Professor Dr. med. W. Dick

Postnarkotisches Erbrechen und seine Behandlung mit β-Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von Gisela Benz aus Stuttgart

1962

7373

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Hofrat Professor Dr. med. W. Dick

Postnarkotisches Erbrechen und seine Behandlung mit β-Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von Gisela Benz aus Stuttgart

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. K. Brecht

1. Berichterstatter: Oberarzt Dr. med. J. Bark

2. Berichterstatter: Hofrat Professor Dr. med. W. Dick

Inhalt

A) Einleitung 5

B) Allgemeines 6
I. Physiologie des Erbrechens 6
II. Patho-Physiologie des Erbrechens 7
III. Postnarkotisches Erbrechen insbesondere 8
IV. Bisherige Prophylaxe und Therapie 11
V. Chemie des β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin 14
VI. Pharmakologie des β-Dimethylaminoäthylbenzhydryl-äther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin 15

C) Spezielles 18
I. Problemstellung 18
II. Methodik der Untersuchungen 19
III. Ergebnisse der Untersuchungen 21
IV. Diskussion 27

D) Zusammenfassung 28

Anhang
Statistische Berechnungen 31
Literaturverzeichnis 32

Postnarkotisches Erbrechen und seine Behandlung mit β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin.[1])

A. Einleitung

Seit langer Zeit schon wird versucht, das postnarkotische Erbrechen auszuschalten oder zumindest stark einzudämmen. Immer wieder erscheinen Berichte über die Möglichkeiten und Erfolge der Therapie dieser postoperativen Komplikation.

Aus Arbeiten von Smith (43), Just (29), Hügin (26) u. a. ergibt sich die Tatsache, daß das Erbrechen nach modernen Nakoseverfahren seltener gegenüber dem älteren Äthertropfverfahren auftritt.

Die zunehmende Anwendung moderner Narkoseverfahren, besonders die Verwendung von Inhalationsapparaten mit geschlossenem und halb geschlossenem System, auch in mittleren und kleinen Krankenhäusern, die zu einer erheblichen Eindämmung des postnarkotischen Erbrechens im allgemeinen geführt hat, veranlaßt uns, das Erbrechen nach Apparatnarkosen zu beobachten und zu untersuchen, ob hier eine generelle medikamentöse Therapie noch notwendig erscheint.

---

[1]) Vomex A, Hersteller: Frankfurter Arzneimittelfabrik.

B) Allgemeines

I. Physiologie des Erbrechens

Für den Brechreflex wird eine zentrale Steuerung angenommen, da nach Zerstörung eines bestimmten Gebietes im Bereich der Formatio reticularis Erbrechen nicht mehr zu beobachten ist (18).
Das „Brechzentrum" liegt in der Medulla oblongata in unmittelbarer Nachbarschaft des sensiblen Vaguskerngebietes und anderer vegetativer Zentren der Formatio reticularis.
Die afferenten Bahnen zum Zentrum ziehen im Nervus vagus und Nervus glossopharyngicus (40).
Die efferenten Impulse werden im Vagus und Sympathikus zu den Eingeweiden, in spinalmotorischen Nerven zu Rachen-, Schlund- und Bauchmuskulatur, im Nervus phrenicus zum Zwerchfell geleitet (18).

Zunächst kommt es zur Übelkeit (Nausea); dies Symptom kann allein auftreten oder es folgt darauf das Stadium des Erbrechens durch Erregung des Brechzentrums.
Der Brechakt läuft in koordinierten Kontraktionen von glatter Muskulatur der Magenwand und quergestreifter Muskulatur der Bauchdecke ab. Bei gleichzeitiger Senkung des Zwerchfells, Kontraktion der Bauchmuskulatur, Erschlaffung des Magenfundus und Öffnung der Cardia wird der Mageninhalt in den Ösophagus geschleudert. Im gleichen Augenblick verschließt sich die Glottis, der Nasen-Rachenraum wird durch Hebung des Gaumensegels abgesichert, und die Atmung steht still.
Antiperistaltische Wellen während des Brechaktes sind möglich, haben aber für den Brechakt keine allzu große Bedeutung (18).

II. Patho-Physiologie des Erbrechens

Die Reize, die das Erbrechen verursachen, können

a) direkter Art sein, d. h. direkt auf das Brechzentrum einwirken, oder

b) indirekter Art, d. h. in der Peripherie einen Impuls auslösen, der zum Brechzentrum läuft.

a) Direkte Reizung des Zentrums ist auf mechanischem Wege möglich, durch Tumore und Ödeme, sowie auf chemischem Wege, durch Eiweißzerfallsprodukte, Toxine und Arzneimittel. Dabei beruht die Wirksamkeit dieser Substanzen vermutlich darauf, daß sie die Erregbarkeit des Brechzentrums steigern, so daß auch normalerweise einlaufende unterschwellige Impulse überschwellig werden (18).

b) Die aus der Peripherie kommenden Impulse können:

1. sensorischer Art sein über den Vestibularis (Erkrankung des Innenohres, Bewegungskrankheiten, Menièrescher Symptomenkomplex, Erkrankung der Vestibularisbahnen). Über die Vestibulariszentren im Dienzephalon wird der Impuls in den von dort zum Brechzentrum bestehenden Verbindungen fortgeleitet.

2. können die Impulse reflektorischer Art sein, ausgelöst durch Reizung des Larynx-Pharynx, des Magen-Darmkanals, des Peritoneums, der Niere, Blase, Gallenblase und des Uterus. Bei diesen Reflexvorgängen ist eine Reflexbahnung beobachtet worden: durch wiederholte Reizung kommt es zur Erniedrigung der Reizschwelle des Zentrums, so daß bislang unterschwellige Reize jetzt Erbrechen auslösen. Dies tritt z. B. bei Hyperemesis gravidarum deutlich in Erscheinung.

3. wären noch die Impulse psychischer Art zu nennen, die vom Großhirn zum Brechzentrum laufen (Ekel, Angst).

III. Postnarkotisches Erbrechen insbesondere

Postnarkotisches Erbrechen tritt nur in den ersten 12—24 Stunden nach der Operation auf. Hält das Erbrechen länger als 24 Stunden an, so liegt eine andere Ursache vor (31). Häufig ist es die Ansammlung von zersetztem oder stark saurem Mageninhalt, der nicht durch den Pylorus hindurchtritt, obwohl die Darmperistaltik wieder in Gang gekommen ist. Andere Ursachen können arteriomesenterialer Darmverschluß, Darmatonie, postoperativer Ileus und postoperative Peritonitis sein (31).

a) Häufigkeit des Erbrechens

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, tritt das postnarkotische Erbrechen bei der heutigen verbesserten Anaesthesietechnik sehr viel seltener auf als früher. Smith (43), der schon genannt wurde, gibt an, daß er nach Äthertropfnarkosen in 51,2% Erbrechen, nach Ätherverwendung im geschlossenen System in 32% Erbrechen beobachtete. Killian (30) berichtet ebenfalls von einer erheblichen Abnahme des postnarkotischen Erbrechens bei Verwendung von Narkoseapparaten.

Nach Äthertropfnarkosen beobachteten Krüger (33) in 74%, Henschel (23) in 75%, Wedel (47) in 51% Erbrechen. Garsten-Odén (12) stellten in 70%, Bloemertz-Custodis (3) in 40%, Holzmann (24) in 81% Erbrechen fest.

b) Ursachen für das Erbrechen

Für die Entstehung des Narkoseerbrechens kommen — bei der Apparatnarkose — folgende Reize in Betracht:

1. zentraler Reiz durch die Rückkehr des Brechreflexes in der Abflutungsphase.

   Dieser Reiz wird vorwiegend durch Äther ausgelöst, da Äther im Gegensatz zu den sonst verwendeten Narkosemitteln (Stickoxydul, Cyclopropan) eine relativ lange An- und Abflutungsphase hat (30).

2. lokaler Reiz der Magenschleimhaut durch verschluckte Ätherspuren bei der Maskennarkose.

3. Schleimhautreiz der Luftwege durch das Inhalationsnarkotikum. Auch hier wieder ist es der Äther, der den Reiz ausübt. Stickoxydul und Cyclopropan haben keine lokale Reizwirkung (7).

4. zentraler Reiz durch Acidose.
Letztere kann auf zwei Arten entstehen: respiratorisch und metabolisch.

   Die respiratorische Acidose kann auftreten bei ungenügender Beatmung relaxierter Patienten, durch Verlegung der Atemwege (Schleim, zurückfallende Zunge) oder durch ungünstige Dosierung der Prämedikation bzw. der Barbiturate bei der Narkoseeinleitung (25). In jedem Fall bedeutet die Hypoventilation eine Anhäufung von Kohlendioxyd im Blut.

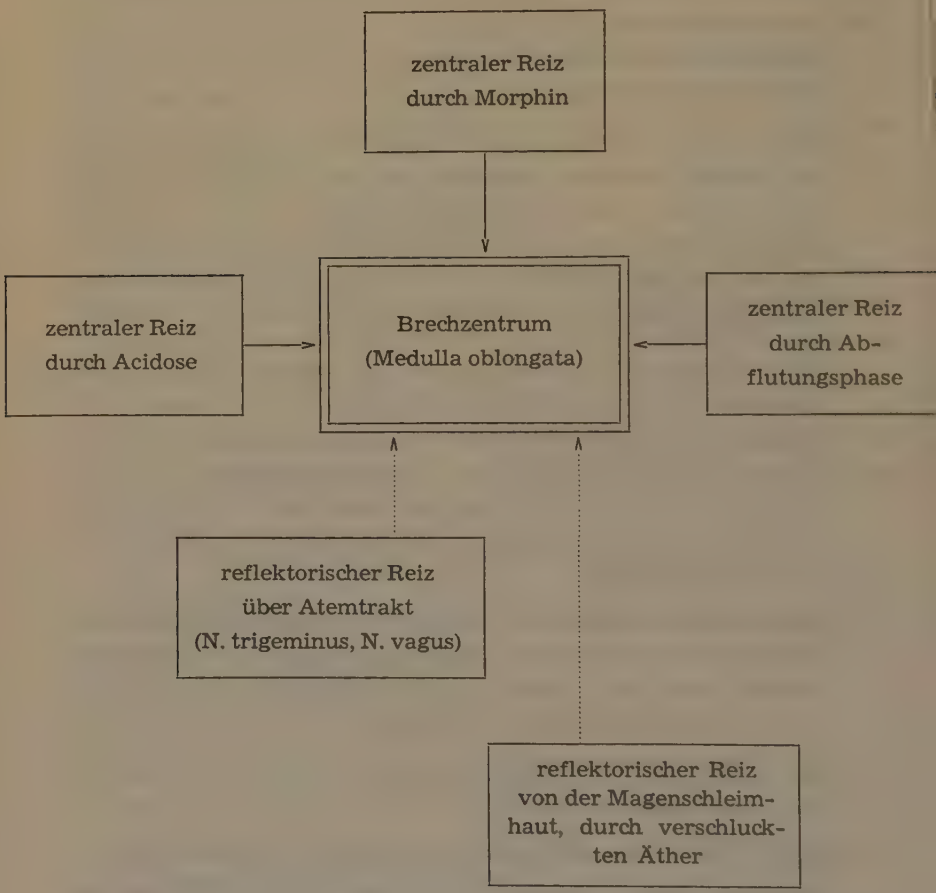
   Die metabolische Acidose hat besonders bei stoffwechselgeschädigten Patienten (Hunger, Diabetes) eine Bedeutung. Die bereits bestehende oder latente Acidose dieser Patienten wird infolge der Nüchternvorbereitung für die Operation verstärkt. Der Kohlenhydratmangel führt zu ververstärktem Abbau der Fette, was zur Erhöhung des Ketonkörperspiegels führt.

   Hinzu tritt die Störung im intermediären Stoffwechsel, hervorgerufen durch ungenügende Sauerstoffversorgung während der Narkose, was eine Anhäufung von Brenztraubensäure, Milchsäure und Phosphorsäure zur Folge hat.

   Bei stoffwechselgesunden Patienten bleibt die so hervorgerufene Acidose in Grenzen.

5. Reize durch die Prämedikation (Morphium, Dolantin, Avertin, Nembutal, Atosil, Penthotal u. a.) wären hauptsächlich auf die Wirkung des Morphins zurückzuführen (Morphinerbrechen), da dieses bei besonders empfindlichen Patienten erregend auf das Brechzentrum wirken soll. Nach Avertin und Barbituraten beobachtete Killian (30) nur selten Nausea und Erbrechen.

In einem Schema zusammengefaßt, ergeben die Ursachen für postnarkotisches Erbrechen folgendes Bild (Tab. 1):



Tab. 1

IV. Bisherige Prophylaxe und Therapie

Die Prophylaxe und Therapie des postnarkotischen Erbrechens muß darin bestehen:

a) die weiter oben genannten Reize so niedrig zu halten, daß sie die Reizschwelle nicht erreichen;

b) antiemetische Medikamente vor oder nach bzw. vor und nach der Operation zu verabreichen.

Zu a): Um den Reiz auf das Brechzentrum durch die Verlängerung der Abflutungsphase möglichst gering zu halten, schlägt Killian (30) eine Beschleunigung der Abflutungsphase bei der Äthernarkose vor. Dies wird erreicht durch rechtzeitigen Übergang zur Stickoxydul-Sauerstoffnarkose zum Ende der Operation hin.

Bemerkt wird hierzu: Unter dem narkotischen Schutz einer Stickoxydulkonzentration von 1 : 1 bzw. 1 : 2 läßt man den Äther abfluten. Da das Stickoxydul schnell ausgeschieden wird, ist die Abflutungsphase bei Beendigung der Narkose kurz und führt dementsprechend zu einer weniger starken Reizung des Brechzentrums, als das bei einer Ätherabflutung der Fall gewesen wäre.

Besteht bei den Patienten vor der Operation bereits eine Acidose oder ist zu befürchten, daß durch die Narkose eine noch kompensierte Acidose dekompensiert, so liegt es nahe, dem Patienten präoperativ Kohlenhydrate intravenös zuzuführen. Bloemertz (2) schlägt hierfür die Verabreichung von Solinvert [1]), einem Gemisch von Glucose und Fructose, 24 Stunden vor Operationsbeginn vor. Hügin (26) empfiehlt Gaben von Cocarboxylase, da diese maßgeblich bei den Umsetzungen der Brenztraubensäure beteiligt sein soll und somit Einfluß auf die Stoffwechselstörung durch die Narkose nehmen kann.

---

[1]) Hersteller: Solaminwerke, Iserlohn.

Daneben muß für genügende Sauerstoffzufuhr und Kohlendioxydentfernung gesorgt werden.

Die Reizung der Magenschleimhaut durch verschluckten Äther vermeidet man am besten dadurch, daß man nach Möglichkeit die Intubationsnarkose statt der Maskennarkose anwendet. Die Intubationsnarkose hat zudem noch die Vorteile, daß sie die Atemwege freihält, einen besseren Gasaustausch gewährleistet, den Narkosemittelverbrauch vermindert und eine Kohlendioxyd-Ansammlung in der Residualluft verhindert (27).

Zu b): Bei der Anwendung von antiemetischen Medikamenten besteht die Möglichkeit:

1. die Reizschwelle für das Brechzentrum zu erhöhen bzw. das Zentrum zu lähmen;
2. afferente, zum Brechzentrum ziehende Bahnen zu blockieren;
3. die Reizübertragung vom Nerv auf das Erfolgsorgan des Brechreflexes, die Muskulatur, zu verhindern.

In dieser Hinsicht wäre eine ganze Reihe von Präparaten zu nennen:

Phenothiazinderivate Atosil und Megaphen, die u. a. eine sedative, narkosepotenzierende, ganglioplegisch antiemetische Komponente haben. Ihr Wirkungsmechanismus ist nicht völlig klar (20).

Ferner die Belladonnaalkaloide Atropin, dessen maßgebliche Wirkung sowohl auf der Blockierung der afferenten, zum Brechzentrum ziehenden Bahnen, als auch auf einer erheblichen Sekretionshemmung in Luftwegen, Magen- und Darmtrakt beruht; Scopolamin, das zentral lähmend wirkt (20). Beide müssen jedoch relativ hoch dosiert werden, um mit ihnen einen antiemetischen Effekt erzielen zu können.

Weiter wäre das Ceroxalat zu nennen, dessen Wirkungsmechanismus noch nicht bekannt ist, einige Valeriana-

präparate, Pyridoxin, Brompräparate, Antihistaminderivate u. a. m.

Neuerdings wird aus der Reihe der Neuroleptanalgetika das 4-Fluoro-4(1-[4-hydroxy]-4-[4'-chloro]-phenyl-piperidino) butyrophenon[1]) (28) als gut wirksames Antiemetikum empfohlen.

Die Beeinflussung des postnarkotischen Erbrechens soll hier an Hand des Antihistamins β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin[2]) untersucht werden, dessen antiemetische Wirksamkeit durch Zufall von Gay (John-Hopkins-Hospital, Baltimore, 1947) entdeckt wurde und das sich in der Anwendung bei Narkoseerbrechen immer mehr durchsetzte.

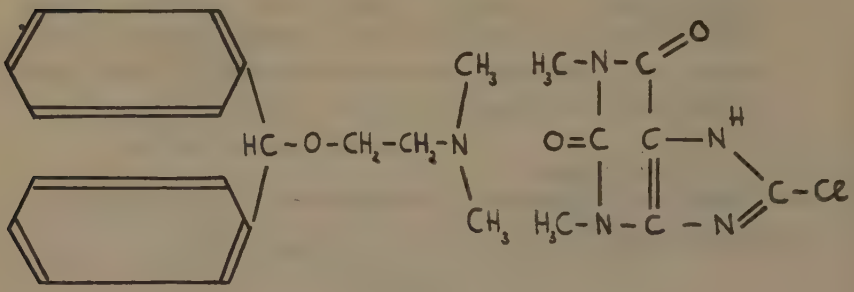
---

[1]) als „Haloperidol" bekannt.

[2]) in Amerika als „Dramamine" (Dimenhydrinat), in Deutschland als „Vomex A" bekannt.

V. Chemie des β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin

Bei diesem Medikament handelt es sich um das quaternäre Ammoniumsalz des Antihistamins Benadryl = β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther und des Xanthinkörpers 1,3-Dimethyl-8-chlorxanthin mit der Strukturformel



Die Verbindung wird durch Umsetzung der beiden beteiligten Substanzen in der Schmelze oder in Lösungsmitteln hergestellt und auskristallisiert.

Das Salz ist farblos und fast geruchlos.

Sein Schmelzpunkt liegt bei 102—107° C.

Mit Säuren läßt es sich in das Basenhydrochlorid und das 8-Chlortheophyllin(1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin), mit Laugen in die freie Base und das entsprechende 8-Chlortheophyllin-Salz spalten.

Die „Vomex A" Substanz enthält 53% der Base (Diphenhydramin) und 47% des 8-Chlortheophyllin.

Darreichungsformen des „Vomex A" sind Tabletten à 50 mg, Suppositorien à 25 mg und 100 mg, Ampullen à 65 mg (= 10 ccm).

VI. Pharmakologie des β-Dimethylaminoäthyl-benzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin

Nach Hauschild (20) beruht die antiemetische Wirksamkeit des „Vomex A" allein auf dem Gehalt an Benadryl, dem der Purinkörper zur Ausschaltung von Nebenwirkungen, wie Benommenheit u. a. m. beigefügt ist.

Es ist also die pharmakologische Wirkung des Benadryl

a) allgemein und

b) spezifisch für das Erbrechen im „Vomex A" zu untersuchen.

a) Als ein Vertreter der Antihistamine wirkt das Benadryl sedativ, lokalanaesthetisch, spasmolytisch. Letzteres besonders bei Spasmen, die durch Acethylcholin oder Vaguserregung ausgelöst wurden.

Benadryl wirkt abschwächend auf die durch Acethylcholin hervorgerufene Blutdrucksenkung, es zeigt Histaminantagonismus am Darm und an der Haut.

Nach Fleckenstein (9) kommt es durch die Antihistamine zu einer Membranverdichtung. Als nähere Erläuterung hierzu folgendes: Die elektrischen Potentiale an Zellmembran und interstitiellem Gewebe werden durch die Hyaluronsäure stabilisiert, so daß der Ionenaustausch und damit stärkere Erregungsimpulse vermindert werden. Die Stabilisierung wird aufgehoben mit der Spaltung der Hyaluronsäure durch das Ferment Hyaluronidase. Einige Beobachtungen (39) scheinen zu zeigen, daß die Wirkung der Hyaluronidase durch Benadryl vermindert wird.

b) Um eine möglichst gute antiemetische Wirkung zu erzielen, soll das verwendete Medikament

1. einen zentralen Angriffspunkt haben;
2. die afferenten Bahnen zum Brechzentrum blockieren;
3. die Reizübertragung vom Nerv auf das Erfolgsorgan, die Muskulatur, verhindern.

„Vomex A" hat durch seinen Benadrylanteil (s. o. S. 12) sedativen Einfluß. Nach Tils (46) soll es sogar vorwiegend zentral eingreifen, in einer selektiven Herabsetzung der Stammhirnerregbarkeit.

Burn und Dale (5) sind der Auffassung, daß „Vomex A" eine spezifische Wirkung auf die Synapsen des vegetativen Nervensystems hat. Somit hätte „Vomex A" auch einen hemmenden Einfluß auf die Bahnen des Brechreflexes.

Die Erregungsübertragung vom peripheren Ende des motorischen Nerven auf die quergestreifte Muskulatur erfolgt an der Endplatte durch Freisetzung von Acethylcholin. Man nimmt allgemein an, daß Kalium hierbei eine gewisse Rolle spielt in der Hinsicht, daß zunächst Kalium und durch dieses erst das Acethylcholin freigesetzt wird.
Letzteres wird im Körper durch die Cholinesterase in Cholin und Essigsäure gespalten, beim Menschen besonders schnell infolge des hohen Gehaltes des Blutes an Cholinesterase (7). Das bei der Spaltung entstehende Cholin hat gegenüber dem Acethylcholin eine wesentlich schwächere Wirkung als Erregungsüberträgerstoff (2).
Durch die Äthernarkose kommt es zu einer allgemeinen Herabsetzung des Dispersitätsgrades, d. h. unter anderem auch zu einer Verminderung der Wirkungsgrade der Fermente. Das bedeutet, daß die Wirkung der Cholinesterase durch die Äthernarkose vermindert, während die Wirkungsphase des Acethylcholins verlängert wird. Dies hat bis zu einem gewissen Grade eine Erregbarkeitssteigerung der Muskulatur zur Folge.

Nach Landois-Rosemann (34) ist Acethylcholin auch Überträgerstoff der Erregung vom Nerv auf die glatte Muskulatur des Magen-Darms. Die oben genannte Folge der Äthernarkose, Erregbarkeitssteigerung, gilt also auch hier. Hinzu käme noch die Reizübertragungswirkung des Histamins, das direkt an den kontraktilen Elementen der glatten Muskulatur der Hohlorgane (Magen, Darm, Uterus) angreifen soll (20).

Das „Vomex A" bzw. Benadryl zeigt nun, wie auf Seite 15 beschrieben wurde, einen membranstabilisierenden Effekt. Das bedeutet, daß die Reizübertragung vom Nerv auf die Muskulatur durch „Vomex A" (Benadryl) gedämpft werden kann.

Da das „Vomex A" (Benadryl) außerdem Histaminantagonismus aufweist, muß es auch den Angriff des Histamins auf die glatte Muskulatur einschränken können. Angaben von Loew (37) haben dies bestätigt mit der Beobachtung, daß „Vomex A" durch Histamin gesteigerte Kontraktionen des Magens dämpft.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß von dem Medikament „Vomex A" (Benadryl) eine besonders gute antiemetische Wirkung zu erwarten ist, da es (s. o.)

1. zentral dämpfend eingreift;
2. auf die synaptischen Verbindungen des vegetativen Nervensystems Einfluß hat;
3. die Erregungsübertragung vom Nerv auf das Erfolgsorgan des Brechreflexes, die Bauchwandmuskulatur und den Magen, dämpft.

Nebenwirkungen sind bislang nicht bekannt geworden. Das Mittel wurde bereits von zahlreichen Autoren angewandt. Nach Äthertropfnarkosen hat es sich nach bisherigen Berichten gut bewährt und die Häufigkeit des postoperativen Erbrechens bei dieser Narkoseart (die vorher in 40—85% aller Fälle auftrat) auf 30—4% gedrückt (3, 12, 23, 33, 36).

Auch bei Hyperemesis gravidarum (4, 46), Röntgenkater (8, 11, 16, 21) und den Bewegungskrankheiten (1, 17 u. a. m.) hat es sich als gutes Antiemetikum gezeigt.

C) Spezielles

I. Problemstellung

Wie auf Seite 8 erwähnt wurde, tritt das Erbrechen nach Äthertropfnarkosen bei 40%—85% der operierten Patienten auf.

Ebenfalls berichtet wurde schon, daß die Anwendung des „Vomex A" nach bisherigen Erfahrungen einen guten Erfolg erzielte (bei einer Herabsetzung des Erbrechens auf 30%—4% und vorherigem Auftreten des Erbrechens in 40%—85% sind das Erfolgsquoten von 60% —95%).

Uns stellte sich nunmehr die Frage

a) 1. wie hoch der Prozentsatz hinsichtlich des Erbrechens nach Narkosen mit modernen Apparaten liegt;

2. in welchem Maße das Erbrechen abhängig ist von der Art der Narkosetechnik (Intubationsnarkose — Maskennarkose); von der Art des chirurgischen Eingriffes (Laparotomien — extraabdominelle Eingriffe); von dem Organ, das chirurgisch angegangen wird; und von dem Alter der Patienten, da bekannt ist, daß junge Menschen leichter erbrechen als ältere.

Ferner sollte ermittelt werden

b) 1. ob eine generelle medikamentöse Behandlung mit antiemetischem Effekt auch bei modernen Narkoseverfahren noch angezeigt ist;

2. inwieweit sich die oben genannten Gruppen (Intubationsnarkose — Maskennarkose, etc.) durch das „Vomex A" hinsichtlich des Erbrechens beeinflussen lassen.

II. Methodik

Die Untersuchung erstreckte sich auf 500 Barbiturat-Äther-Stickoxydul-Sauerstoffnarkosen bzw. Barbiturat-Stickoxydul-Cyclopropan-Sauerstoffnarkosen bei Patienten aller Altersgruppen von drei Jahren an aufwärts. Die Patienten wurden in zwei Gruppen zu je 250 aufgeteilt, von denen die eine Gruppe, deren Patienten eine ungerade Zahl als Geburtsdatum hatte, „Vomex A" erhielt, während die andere Gruppe als Kontrollgruppe, deren Patienten eine gerade Zahl als Geburtsdatum hatten, unbehandelt blieb. Beide Gruppen wurden, bis auf die „Vomex"-Therapie, prä- und postoperativ gleich behandelt.

Tab. 2

Organ	Vomex A-Gr.	Kontroll-Gr.
Magen	19	22
Darm	30	26
Appendix	36	55
Zwerchfellhernie	3	2
Galle	27	22
Niere	13	6
Prostata	2	1
Laparotomien. zusammen	130	134
Extraabdomin. Eingriffe	111	109
Zerebrale Eingriffe	9	7
Operationen zusammen	250	250

Als Prämedikation wurden Dolantin und Atropin, am Vorabend des Operationstages meist Nembutal und Atosil gegeben. Zur Einleitung der Narkose wurde Trapanal (Penthotal) verwendet. Die Narkosen wurden hauptsächlich im halbgeschlossenen System mit Kohlensäureabsorption durchgeführt.

Den Patienten wurden präoperativ keine Kohlenhydrate zugeführt. Der Äther wurde in der Regel eine viertel Stunde vor Beendigung der Narkose abgesetzt.

Die mit „Vomex A" behandelte Gruppe erhielt vor Ende der Narkose 10 ccm „Vomex A" (= 65 mg) intravenös, Kinder von 3—7 Jahren nur 5 ccm.

Die Patienten wurden hinsichtlich des Erbrechens von der Beendigung der Narkose bis zum Beginn des zweiten Tages nach der Operation beobachtet. Die Beobachtung wurde vom Verfasser und vom Pflegepersonal der Wachstation durchgeführt; dabei wurde Übelkeit und eventuelles Erbrechen in die Narkosekarten eingetragen.

Den Patienten war die Durchführung eines derartigen Versuches nicht bekannt.

III. Ergebnisse

Das Ergebnis zeigen folgende Tabellen:

Gesamtergebnis

Tab. 3

Erfolg	Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.	
	Anzahl	%	Anzahl	%
∅	220	88	183	73,2
xx	30	12	67	26,8

∅ = nicht erbrochen
xx = erbrochen

Die statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe ist mit $P < 0{,}001$ ($X^2 = 17{,}6104$) sehr hoch[1]).

[1]) Die statistischen Berechnungen wurden nach dem Schema der 2 x 2 Tafeln, Documenta Geigy (13) aufgestellt, s. S. 31.

Weiterhin wurde geprüft, ob sich Unterschiede in diesem Verhalten zwischen Intubationsnarkosen und Maskennarkosen feststellen lassen:

Abhängigkeit von der Art der Narkosetechnik

Tab. 4

Erfolg	Intubationsnarkosen				Maskennarkosen			
	Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.		Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.	
	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%
ϕ	129	85,4	113	75,8	91	91,9	74	73,3
xx	22	14,6	36	24,2	8	8,1	27	26,7

Der Unterschied zwischen Intubationsnarkosen und Maskennarkosen in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten ist statistisch nicht gesichert ($P > 0{,}5$, $X^2 = 0{,}1981$), ebenso wie der Unterschied zwischen Intubationsnarkosen und Maskennarkosen in der Gruppe der mit „Vomex A" behandelten Patienten ($P > 0{,}3$, $X^2 = 0{,}8305$).

Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen behandelten Patienten und nicht behandelten Patienten ist bei Intubationsnarkosen schwach ($0{,}05 > P > 0{,}005$, $X^2 = 4{,}4201$), bei Maskennarkosen ($P < 0{,}001$, $X^2 = 12{,}0337$) sehr hoch.

Ferner sollte ermittelt werden, ob sich hinsichtlich des Erbrechens Unterschiede nachweisen lassen bei den verschiedenen chirurgischen Eingriffen und bei den verschiedenen Altersklassen:

Abhängigkeit von der Operationsart

Tab. 5

Erfolg	Laparotomien				Extraabdomin. Eingriffe			
	Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.		Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.	
	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%
∅	113	87	99	73,9	99	89,2	80	73,4
xx	17	13	35	26,1	12	10,8	29	26,6

Abhängigkeit vom Alter

Tab. 6

Erfolg	3—40 Jahre				40—80 Jahre			
	Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.		Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.	
	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%	An-zahl	%
∅	98	86,7	83	72,9	123	89,9	102	75,2
xx	15	13,3	31	27,1	14	10,1	34	24,8

Der Unterschied zwischen unbehandelten Laparotomien und unbehandelten Extraabdominalfällen ($P > 0{,}9$, $X^2 = 0{,}0076$), sowie zwischen behandelten Laparotomien und Extraabdominalfällen ($P > 0{,}75$, $X^2 = 0{,}3090$) hinsichtlich der Häufigkeit des Erbrechens ist statistisch nicht gesichert.

Das gleiche findet sich auch in den verschiedenen Altersklassen.

Der Unterschied zwischen Behandelten und Kontrollen bei den Laparotomien ($0{,}01 > P > 0{,}005$, $X^2 = 7{,}0862$) ist schwach, der für extraabdominelle Eingriffe ($0{,}005 > P > 0{,}001$, $X^2 = 9{,}1846$) ist stärker signifikant.

Das gleiche findet sich wieder in den verschiedenen Altersklassen.

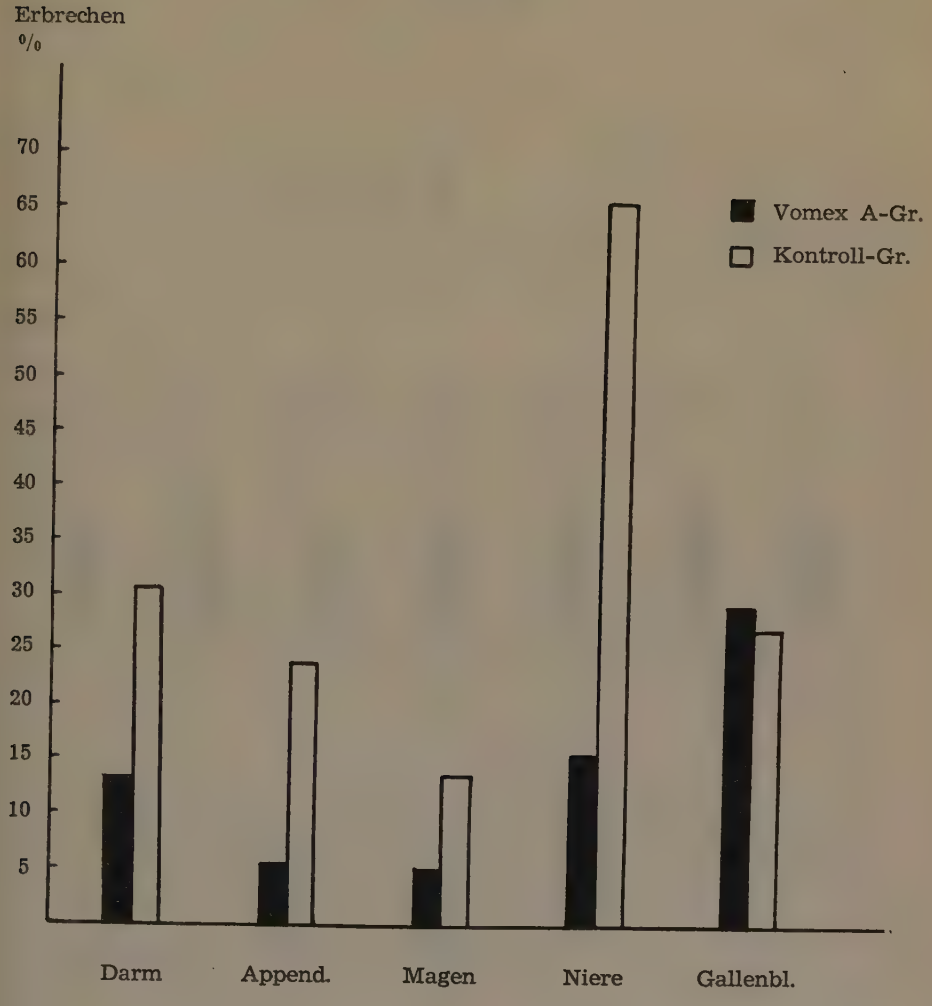
Zerebrale Eingriffe

Tab. 7

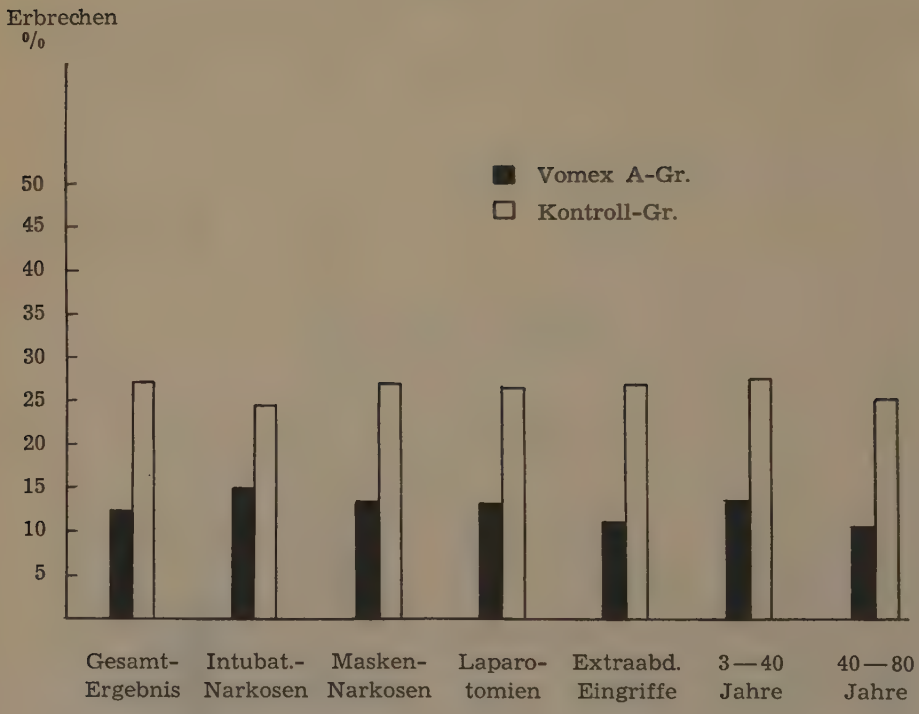
Erfolg	Vomex A-Gr.		Kontroll-Gr.	
	Anzahl	%	Anzahl	%
∅	8	88,9	4	57,2
xx	1	11,1	3	42,8

Die Beziehungen zwischen den verschiedenen Operationen im Bauchraum und zwischen den einzelnen Ergebnissen hinsichtlich der Unterschiede zwischen Behandelten und Kontrollen sind aus den Tabellen 8 und 9 zu entnehmen.

Tab. 8



Tab. 9


Erbrechen
%
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Vomex A-Gr.
Kontroll-Gr.
Gesamt-Ergebnis
Intubat.-Narkosen
Masken-Narkosen
Laparo-tomien
Extraabd. Eingriffe
3—40 Jahre
40—80 Jahre

IV. Diskussion

Es erhebt sich die Frage, welche Gründe für die Notwendigkeit einer antiemetischen Behandlung post operationem sprechen.

Zunächst wäre die psychische und physische Belastung der Patienten zu nennen: zu der Angst vor Narkose und Operation kommt die Angst und der Ekel vor dem Erbrechen einerseits, während andrerseits die mit dem Brechakt verbundenen Bewegungen in der Regel zu Schmerzen im Operationsbereich führen.
Ein weiterer Grund für die postoperative antiemetische Therapie ist der bei starkem Erbrechen zunehmende Wasserverlust mit folgender Hämokonzentration durch Verminderung der zirkulierenden Blutmenge (45), sowie eine Elektrolytverarmung, die hauptsächlich zu einer Hypokaliämie mit entsprechenden Folgeerscheinungen (Abnahme der Darmtätigkeit, Störung der Atmung, Cyanose, etc.) führen kann (45).
Ein sehr wichtiger Grund für die Therapie ist die Gefahr der Pneumonie durch Aspiration von erbrochenem Mageninhalt.
Als letztes wäre zu erwähnen, daß die Pflege der Patienten durch häufiges Erbrechen für die Schwestern erschwert wird.

Bei unseren Versuchen erbrachen von 250 nichtbehandelten Patienten 67, von 250 behandelten Patienten dagegen nur 30. Das bedeutet eine Verringerung des Erbrechens um 55,2% im Gesamtergebnis.
Im Vergleich dazu erzielten andere Autoren (3, 12, 23, etc.) Erfolgsquoten von 60%—95% (s. S. 18; Erfolg = erzielte Verringerung des Erbrechens).

Erschwerend für die Methode, generell jedem Patienten vor Ende der Operation ein antiemetisches Medikament intravenös zu verabreichen, ist die zusätzliche Belastung des Narkosearztes, der für einen Augenblick die Überwachung des Patienten und die Handhabung der Narkoseapparate vernachlässigen müßte.

Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

D. Zusammenfassung

Davon ausgehend, daß nach modernen Narkoseverfahren das postnarkotische Erbrechen seltener auftritt als nach dem älteren Ätertropfverfahren, werden das Erbrechen nach Apparatnarkosen und die Notwendigkeit sowie die Möglichkeiten einer Therapie hierbei untersucht.

Es werden die Physiologie des Brechreflexes und die Ursachen des Erbrechens geschildert. Anschließend wird auf das postnarkotische Erbrechen, seine Häufigkeit und seine Ursachen besonders eingegangen.
Die Möglichkeiten der bisherigen Prophylaxe und Therapie des postnarkotischen Erbrechens und ihre Erfolge, sowie die antiemetische Wirksamkeit des Antihistamins β-Dimethylaminoäthylbenzhydryläther-1,3-Dimethyl-8-chlor-xanthin („Vomex A") werden besprochen. Weiterhin wird über die Chemie des „Vomex A", seine pharmakologische Wirksamkeit und die Indikation hinsichtlich des postnarkotischen Erbrechens berichtet.

Es wurden zwei Gruppen zu je 250 Patienten beobachtet im Hinblick auf das postnarkotische Erbrechen, von denen die eine Gruppe kurz vor Beendigung der Operation 10 ccm (Kinder 5 ccm) des Medikamentes „Vomex A" intravenös erhielt.
Die Narkosen wurden hauptsächlich im halbgeschlossenen System mit Kohlensäureabsorption durchgeführt.

Von den 250 Patienten der Kontrollgruppe erbrachen 67. Demnach tritt das postnarkotische Erbrechen auch nach modernen Narkoseverfahren immer noch in 26,8% der Fälle auf.

Entgegen unserer Annahme, daß das Erbrechen nach Maskennarkosen höher sein müßte als nach Intubationsnarkosen, zeigen die Ergebnisse, daß der Unterschied zwischen den beiden Narkosearten hinsichtlich des Erbrechens nur geringfügig ist.
Der Prozentsatz des Erbrechens ist bei Laparotomien und extraabdominellen Eingriffen etwa gleich, für die Altersklasse 3—40 Jahre ist er etwas höher als für die Altersklasse 40—80 Jahre.
Der Prozentsatz liegt für Nierenoperationen am höchsten, dann folgen Darmoperationen, Gallenblasen-, Appendix- und Magenoperationen.

Von den 250 Patienten der mit „Vomex A" behandelten Gruppe erbrachen 30. Somit wurde eine Erfolgsquote von 55,2% erzielt, d. h. die Erbrechenshäufigkeit durch „Vomex A" von 26,8% auf 12% herabgedrückt.
Nach extraabdominellen Eingriffen war der Erfolg besser als nach Laparotomien, bei älteren Patienten besser als bei jüngeren.
Es waren die Appendix- und Nierenoperationen stärker zu beeinflussen mit der antiemetischen Therapie als die Magen- und Darmoperationen, während bei Gallenblasenoperationen kein wesentlicher Erfolg zu verzeichnen war.

Nebenwirkungen des Medikamentes konnten nicht festgestellt werden.

Nach dem Ergebnis unserer Beobachtung muß eine generelle antiemetische Therapie auch bei modernen Narkoseverfahren befürwortet werden.

Statistische Berechnungen

nach dem Schema der 2×2 Tafeln der Documenta Geigy (13).

Als Beispiel die Berechnung des signifikanten Unterschiedes im Gesamtergebnis:

	Erbrochen	Nicht erbrochen	Total
Vomex A-Gr.	(a) 30	(c) 220	(e) 250
Kontroll-Gr.	(b) 67	(d) 183	(f) 250
Total	(g) 97	(h) 403	(i) 500

Man bildet den Erwartungswert von a und kann dann mit diesem Wert die übrigen Erwartungswerte errechnen.

$$a = \frac{g \cdot e}{i} = \frac{97 \cdot 250}{500} = 48{,}5$$

	Erbrochen	Nicht erbrochen	Total
Vomex A-Gr.	30 (48,5)	183 (201,5)	250 (250)
Kontroll-Gr.	67 (48,5)	220 (201,5)	250 (250)
Total	97 (97)	403 (403)	500 (500)

$X^2 = S\left(\frac{x^2}{m}\right)$ $\qquad x = (m+x) - m$

$m+x =$ Stichprobenwert $= 30$

$m =$ Erwartungswert $= 48{,}5$

$x^2 = (30 - 48{,}5)^2 = 342{,}25$

$X^2 = 7{,}0567 + 7{,}0567 + 1{,}6985 + 1{,}6985$

$X^2 = 17{,}6104$

$n = 1$ (bei jeder 2×2 Tafel ist der Freiheitswert $n = 1$)

$P < 0{,}001$

Literatur

1. Beickert, P.: Fortschritte der Medizin, 73 (1955), S. 311 f
   Die Bewegungskrankheiten und ihre Behandlung.
2. Bloemertz, C. B.: Ärztliche Praxis, 4 (1952), S. 1
   Narkoseerbrechen, seine Bedeutung, Entstehung und Therapie.
3. Bloemertz, C. B., Custodis, N.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 36 (1952), S. 1063 f
   Die Prophylaxe und Therapie des Narkoseerbrechens mit dem neuen Antiemetikum Vomex A.
4. Briegleb, H. E.: Medizinische Klinik, 50 (1955), S. 175—177
   Klinische Erfahrungen über die Behandlung der Hyperemesis gravidarum.
5. Burn-Dale: Zitat nach 21
6. Dutta, N. K.: British journal of pharmacology and chemotherapy, Vol. 4 (1949), S. 281—289
   Some Pharmacological Properties Common To Antihistamin Compounds.
7. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie
   Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1951), S. 178, 179, 227, 251
8. Fervers, J.: Strahlentherapie, 91 (1953), Heft 2
   Erfahrungen in der Behandlung des Röntgenkaters mit Vomex A.
9. Fleckenstein: Zit. nach 20
10. Freund, R.: Die Medizinische, 13 (1952), S. 420—422
    Zur Therapie des zentral bedingten Erbrechens.
11. Fuhrmann, K.: Medizinische Klinik, 48 (1953), S. 309—311
    Über die Therapie des Röntgenkaters mit Vomex A.
12. Garsten, P., Odén, B.: Nordisk Medicin, 48 (1952), S. 1324
    Postoperativ nausea och dimenhydrinat.

13. Geigy, J. R.: Wissenschaftliche Tabellen
J. R. Geigy A. G. Basel (1955), S. 37

14. Gillespie, N. A.: Die Endotrachealnarkose
Oppermann Verlag (1953), S. 27—29

15. Glaser, E. M.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 78 (1953), S. 392 f

16. Glocker, R. L.: Strahlentherapie, 93 (1954), Heft 1
Über die Behandlung der Strahlenallgemeinreaktion (Röntgenkater) mit dem Antiemetikum Vomex A.

17. Goethe, H., Köbke, P.: Tropenmedizin und Parasitologie, 4 (1953), S. 265—281
Die Therapie der Seekrankheit.

18. Grosse-Brockhoff, F.: Einführung in die pathologische Physiologie
Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1950), S. 225 f, 586, 588

19. Hasse, G. F., Könnecke, W.: Münchner Medizinische Wochenschrift, 97 (1955), S. 1660
Zur Prophylaxe des Narkoseerbrechens nach Kurzeingriffen in der täglichen Praxis.

20. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1960), S. 560, 647, 659, 875, 906, 917, 960

21. Heidelmann, G.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 77 (1952), S. 1450 f
Klinische Erfahrungen mit einer Antihistamin-Xanthin-Verbindung als Antiemetikum beim Röntgenkater.

22. Hellner, H., Nissen, R., Vosschulte, K.: Lehrbuch der Chirurgie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957), S. 222

23. Henschel, W. F.: Der Chirurg, 28 (1957), S. 263—265
Zur Prophylaxe und Bekämpfung des postnarkotischen Erbrechens.

24. Holzmann, H.: Der Anaesthesist, 5 (1956), S. 19 f
Prophylaxe und Therapie des Narkoseerbrechens und Narkosepotenzierung mit Vomex A

25. Hosli, G.: Lehrbuch der Anaesthesiologie (Frey-Hügin-Mayrhofer) Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1955), S. 551, 552

26. Hügin, W.: siehe 22, S. 141 f

27. Irmer, W., Koss, F. H.: Grundlagen der endotrachealen Narkose. Johann Ambrosius Barth Verlag (1951), S. 57—64

28. Janssen, P., Burse: Symposion on Phenoperidine Royal Society of Medicin London, 24. 5. 1961

29. Just, O.: Lehrbuch der Aanaesthesiologie (Frey-Hügin-Mayrhofer) Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1955), S. 227, 654

30. Killian, H.: Die Narkose Georg Thieme Verlag Stuttgart (1954), S. 326 f, 418, 420, 474—482

31. Kleinschmidt, O.: Operative Chirurgie Springer Verlag Berlin—Heidelberg (1948), S. 1014 f

32. Klinger, W.: Hippokrates, 12 (1956), S. 392 Behandlung von Schwindel- und Erbrechenszuständen in der Praxis.

33. Krüger, G. A.: Münchner Medizinische Wochenschrift, 96 (1954), S. 1165—1168 Zur Therapie des postnarkotischen Erbrechens mit Vomex A.

34. Landois-Rosemann: Physiologie des Menschen Urban und Schwarzenberg Verlag München—Berlin (1950), S. 259, 549, 678

35. Linneweh, F.: Medizinische Klinik, 43 (1948), S. 265—269 Über die Grundlagen antiallergischer Therapie.

36. Loennecken, S. J., Ressel, G.: Der Chirurg, 24 (1953), S. 204—207 Über die Behandlung des Erbrechens nach Operationen und aus anderer Ursache mit einem neuen Antiemetikum.

37. Loew: Zit. nach 2

38. Losse, H.: Die Medizinische Welt, 20 (1951), S. 998 Erfahrungen mit Emesanzäpfchen bei der Behandlung von Erbrechen verschiedener Genese.

39. Mayer-Kull: Zit. nach 20

40. Rein, H., Schneider, M.: Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1956), S. 456

41. Schubert, R.: Die Medizinische, Nr. 12 (1952), S. 381—383
Klinische Erfahrungen mit den Antihistaminika Neobridal und Atosil.

42. Schiffbäumer, A.: Grundlagen der Narkose
Wissenschaftlicher Verlag Stuttgart (1947)

43. Smith: Zit. nach 30

44. Soehring, K.: Medizinische Klinik, 43 (1948), S. 617
Über die Grundlagen antiallergischer Therapie.

45. Steinbereithner, K.: Lehrbuch der Anaesthesiologie
(Frey—Hügin—Mayrhofer),
Springer Verlag Berlin—Göttingen—Heidelberg (1955), S. 654

46. Tils, F. J.: Der Landarzt, 33 (1957), S. 617
Ein Beitrag zur Behandlung der Hyperemesis gravidarum.

47. Wedel, K. W.: Der Anaesthesist, 4 (1955), S. 122 f
Über die Anwendung von Pyridoxin bei postnarkotischem Erbrechen.

Lebenslauf

Am 21. 8. 1937 wurde ich, Gisela Benz, in Hannover geboren als Tochter des Kaufmanns Kurt Scherrer und seiner Ehefrau Margret, geb. Fiehn.

Im Frühjahr 1957 bestand ich die Reifeprüfung an der Sophienschule (Mädchen-Oberschule) in Hannover.

Im Mai 1957 begann ich das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. Nach zwei Semestern in Freiburg wechselte ich die Universität und belegte ab Sommersemester 1958 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Im Herbst 1959 legte ich die ärztliche Vorprüfung (Physikum) in Tübingen ab.

Im Wintersemester 1959/60 belegte ich an der Ludwig-Maximiliams-Universität in München.

Zum Sommersemester 1960 kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich im Herbst 1962 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Im März 1962 heiratete ich den jetzigen Oberregierungsrat Dr. Eberhard Benz.

Druckerei Franz Scherrer, Hannover